

Radiomics based on CT for predicting lymph node metastases in elderly patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer

CONG Mengdi¹, CONG Lining^{2*}, ZHANG Yanwei³, REN Jialiang⁴,
LI Yang⁵, XU Tongxin⁵, LI Yan¹

(1. Department of CT and MRI, 2. Department of Radiology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China, 3. Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 4. GE Healthcare, Beijing 100176, China; 5. Department of CT and MRI, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of radiomics model based on enhanced CT for predicting lymph node metastasis (LNM) in elderly patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Clinical and preoperative enhanced CT data of 361 elderly patients with clinical stage IA NSCLC were retrospectively analyzed. Pathological results showed 87 patients with LNM (LNM group) and 274 without LNM (non-LNM group). The clinical and CT manifestations of patients with and without LNM were analyzed and compared between groups. The imaging features were extracted from preoperative enhanced CT and then normalized, and dimensionality reduction were performed. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) method was used to select the optimal radiomics features to establish the radiomics model. Then all the patients were divided into training group and testing group in a ratio of 7:3, and 10 cross-validation method was used to obtain the best radiomics predicted model in training group. The clinical model was established by using the clinical factors influencing LNM of elderly patients with clinical stage IA NSCLC. Clinical model and radiomics model were used to predict the LNM of patients in training group and testing group, respectively, and ROC curve method was used to evaluate the diagnostic efficacy of the two models in training group and testing group. **Results** Totally 396 radiomics features were extracted. After normalization, 5 optimal radiomics features were obtained by using LASSO method to establish the radiomics model, and the optimal imaging radiomics model was obtained. AUC of the radiomics model for predicting LNM in training group and testing group was 0.816 and 0.797, respectively, higher than those of the clinical model (0.650, 0.686, both $P < 0.05$). **Conclusion** Radiomics model based on enhanced chest CT could be used to predict LNM in elderly patients with clinical stage IA NSCLC.

[Keywords] lung neoplasms; lymph nodes; neoplasm metastasis; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.02.008

[基金项目] 河北省医学科学研究计划项目(20200659)。

[第一作者] 丛梦迪(1988—),女,山东文登人,博士,主治医师。研究方向:胸部影像学诊断。E-mail: congmd_hbpc@hotmai.com

[通信作者] 丛力宁,河北省儿童医院放射科,050031。E-mail: 112029279@qq.com

[收稿日期] 2020-07-31 **[修回日期]** 2020-12-06

基于 CT 影像组学预测临床 IA 期老年非小细胞肺癌淋巴结转移

丛梦迪¹, 丛力宁^{2*}, 张延伟³, 任嘉梁⁴, 李扬⁵, 徐同欣⁵, 李焱¹

(1. 河北省儿童医院 CT 磁共振科, 2. 放射科, 河北 石家庄 050031; 3. 广州中医药大学第三附属医院放射科, 广东 广州 510006; 4. 通用电气药业有限公司, 北京 100176; 5. 河北医科大学第四医院 CT 磁共振科, 河北 石家庄 050010)

[摘要] **目的** 探讨基于胸部增强 CT 影像组学模型预测临床 IA 期非小细胞肺癌(NSCLC)老年患者淋巴结转移(LNM)的价值。**方法** 回顾性分析 361 例临床 IA 期 NSCLC 老年患者术前增强 CT 及临床资料。术后病理显示其中 87 例 LNM(LNM 组)、274 例无 LNM(无 LNM 组), 比较 2 组临床及影像学表现差异。提取术前增强 CT 影像学特征, 进行归一化和降维, 采用最小绝对收缩选择算子(LASSO)法筛选最优影像组学特征, 建立影像组学模型。按 7:3 比例将患者分为训练组和测试组, 于训练组中以 10 次交叉验证法获得最佳影像组学预测模型。根据临床 IA 期 NSCLC 老年患者 LNM 影响因素建立 LNM 临床预测模型, 以之预测训练组和测试组 LNM, 并以 ROC 曲线评价 2 种模型对于训练组和测试组的诊断效能。**结果** 共于所有病灶中提取 396 个影像组学特征, 经归一化后采用 LASSO 法获得 5 个最佳影像组学特征建立影像组学模型, 并获得最佳影像组学模型, 以之预测训练组和测试组 LNM 的 AUC 值分别为 0.816 和 0.797, 均高于临床模型(0.650 和 0.686, $P < 0.05$)。**结论** 基于胸部增强 CT 的影像组学模型可用于预测临床 IA 期 NSCLC 老年患者 LNM。

[关键词] 肺肿瘤; 淋巴结; 肿瘤转移; 体层摄影术, X 线计算机; 影像组学

[中图分类号] R734.2; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)02-0095-05

肺癌是全球癌症相关死亡的主要病因之一^[1]。60 岁及以上人群非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)发生率呈上升趋势。随着低剂量 CT 筛查的普及, 越来越多早期 NSCLC 患者被检出^[2]。评估老年(≥ 60 岁)NSCLC 患者是否存在淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)对诊断、制定治疗方案及评价预后具有重要意义^[3]。目前超声引导下经皮穿刺组织活检和胸腔镜^[4]是评价 NSCLC 伴 LNM 的主要方法, 结果较准确, 但有创。PET/CT 是评估是否存在 LNM 的最佳方法, 但误诊率^[5]和假阴性率^[6]较高, 且检查费用昂贵^[7]。影像组学可通过改进图像分析方法而实现非侵入性评估^[8-9], 以诊断肿瘤和预测临床表型^[10], 用于预测肺癌是否存在 LNM 较传统方法具有更高的敏感度和特异度^[11-13]。本研究观察基于增强 CT 及临床资料建立的模型预测临床 IA 期 NSCLC 老年患者 LNM 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2016 年 9 月—2018 年 12 月 361 例临床诊断 IA 期 NSCLC 并接受肺癌根治性切除术的老年患者, 男 169 例, 女 192 例, 年龄 60~86 岁, 平均(66.3±4.7)岁。纳入标准: ①术后病理诊断为 NSCLC, 且 LNM 状态记录完整; ②单发病灶, 最大径 ≤ 3 cm; ③年龄 ≥ 60 岁; ④术前胸部增强 CT 未

发现 LNM。排除标准: ①术前接受放射和(或)化学治疗; ②CT 检查与手术时间间隔 >1 个月; ③无薄层胸部增强 CT 结果; ④CT 显示存在远处转移。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens SOMATOM Definition Flash CT 机行胸部 CT 检查。扫描参数: 管电压 120 kVp, 自动管电流(80~300 mAs), 螺距 1.2, 矩阵 512×512; 经肘静脉以流率 3 ml/s 注入对比剂碘海醇或碘佛醇(300~350 mgI/ml)1.5~2.0 ml/kg 体质量, 延迟 90 s 后行静脉期扫描; 重建层厚 1.0 mm。以标准肺窗(窗宽 1 200 HU, 窗位 -600 HU)和纵隔窗(窗宽 350 HU, 窗位 40 HU)显示所有图像。

由 2 名分别具有 5 年(A)和 10 年(B)胸部影像学诊断经验的主治医师共同阅读术前 CT, 测量肿瘤最大径, 评估肿瘤位置、病灶是否存在胸膜牵拉、分叶征、毛刺征、空泡征及淋巴结状态, 意见不一致时与另 1 名具有 20 年影像学诊断经验的主任医师协商后决定。将淋巴结短径 ≥ 10 mm 或结内见坏死定义为 LNM, 淋巴结短径 < 10 mm 或结内见脂肪及钙化为无 LNM。术前根据最新国际分期标准(第 8 版)^[14]对 NSCLC 进行分期和 TNM 分级。

1.3 分割病灶、提取特征和筛选特征 由医师 A 基于增强静脉期图像手动或半自动分割病灶 ROI, 1 个月

后由医师 A、B 随机选择 30 例匀画病灶 ROI(图 1),之后提取其影像组学特征。应用零均值化标准对影像组学特征进行归一化,而后以 Mann-Whitney U 检验和单变量方差分析进行特征降维,并以最小绝对收缩选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)法筛选最优影像组学特征^[15]。

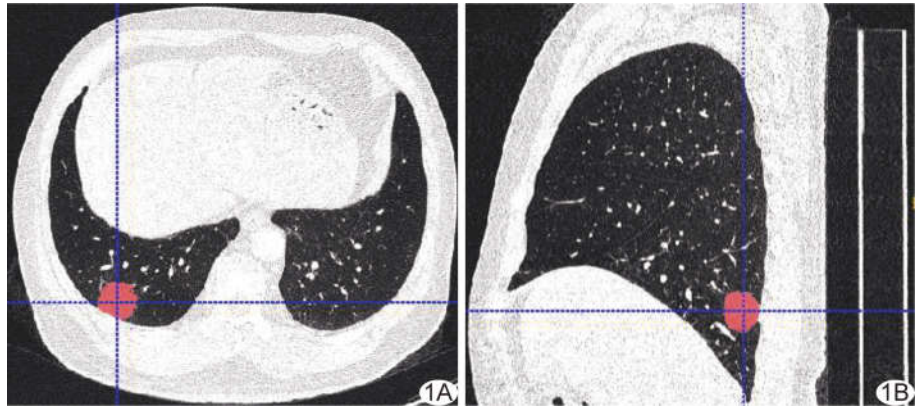


图 1 于增强静脉期轴位 CT(A)和矢状位(B)肺窗图像分割病灶 ROI 示意图

1.4 统计学分析和模型建立

采用 SPSS 22.0 统计分析软件。

以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间比较采用 *t* 检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合者,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 R 软件(version 3.6.0)建立模型。评估观察者内及观察者间提取影像学特征的一致性,并计算其组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)。基于最佳影像组学特征建立影像组学逻辑回归分类模型,并进行验证。按 7:3 比例将全部患者分为训练组($n=253$)和测试组($n=108$)。采用 10 次交叉验证方法针对训练组分析模型的稳定性,获得最佳影像学预测模型。分别根据 LNM 组与无 LNM 组之间差异有统计学意义的临床及影像学特征建立模型,以 ROC 曲线评价 2 种模型预测训练组与测试组临床 I A 期 NSCLC 老年患者 LNM 的诊断效能,获得相应的 AUC、敏感度和特异度。采用 Delong 检验比较临床与影像组学模型的 AUC 值差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

361 例中,术后病理显示 87 例存在 LNM(LNM 组),274 例无 LNM(无 LNM 组)。

2.1 2 组间临床资料及影像学特征比较 LNM 组与无 LNM 组间年龄、肿瘤直径、位置、毛刺征差异有统计学意义(P 均 < 0.05),其余特征差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.2 选择特征及建立模型 于所有病灶中提取 396 个影像组学特征,医师 A、B 提取特征的组间及组内 ICC 为 0.368~0.938;223 个特征 ICC > 0.8 ,将其归一化后采用 LASSO 法获得 5 个最佳影像组学特征,分别为直方图特征(Frequency Size、Quantile、skewness)、纹理特征(Cluster Shade)及灰度长度矩阵特征(Long Run Emphasis);建立影像组学模型,并以 10 次交叉验证方法于训练组中获得最佳预测模型。以临床 I A 期 NSCLC 老年患者 LNM 影响因素建立 LNM 临床预测模型。

2.3 评价模型的预测效能 ROC 曲线结果显示,最佳影像组学模型预测训练组和测试组 LNM 的 AUC 分别为 0.816 和 0.797,均高于临床模型(0.650 和 0.686),见表 2、图 2。Delong 检验结果显示,影像组学模型和临床模型预测训练组($D=4.25, P < 0.05$)和测试组($D=2.17, P=0.03$)LNM 的 AUC 差异均有统计学意义。

表 1 2 组 I A 期 NSCLC 老年患者临床及影像学特征比较

| 组别 | 年龄(岁) | 男/女(例) | 不吸烟/吸烟(例) | 肿瘤最大直径(cm) |
|-------------------------|----------|----------|-----------|-----------------|
| LNM 组($n=87$) | 65.4±4.2 | 41/46 | 54/33 | 2.30(1.69,2.60) |
| 无 LNM 组($n=274$) | 66.6±4.9 | 128/146 | 181/93 | 1.90(1.50,2.38) |
| <i>t</i> / Z/χ^2 值 | 2.37 | 0.95 | 0.46 | -3.754 |
| <i>P</i> 值 | 0.04 | < 0.01 | 0.50 | < 0.01 |

| 组别 | 病灶位置(个) | | 胸膜牵扯征 (个,是/否) | 分叶征 (个,是/否) | 毛刺征 (个,是/否) | 空泡征 (个,是/否) |
|-------------------------|---------|-----|------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 上肺 | 中下肺 | | | | |
| LNM 组($n=87$) | 56 | 31 | 61/26 | 71/16 | 63/24 | 15/72 |
| 无 LNM 组($n=274$) | 138 | 136 | 175/99 | 203/71 | 148/126 | 64/210 |
| <i>t</i> / Z/χ^2 值 | 5.21 | | 1.14 | 2.04 | 9.21 | 1.44 |
| <i>P</i> 值 | 0.02 | | 0.29 | 0.15 | < 0.01 | 0.23 |

表 2 临床模型及影像组学模型预测老年 I A 期 NSCLC 患者 LNM 的 ROC 曲线分析结果

| 组别 | 影像组学模型 | | | | | 临床模型 | | | | |
|-----|--------|---------------|-------|-------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| | AUC | 95%CI | 准确率 | 敏感度 | 特异度 | AUC | 95%CI | 准确率 | 敏感度 | 特异度 |
| 训练组 | 0.816 | (0.762,0.870) | 0.692 | 0.639 | 0.857 | 0.650 | (0.572,0.729) | 0.609 | 0.589 | 0.667 |
| 测试组 | 0.797 | (0.708,0.887) | 0.741 | 0.714 | 0.833 | 0.686 | (0.577,0.794) | 0.528 | 0.417 | 0.917 |

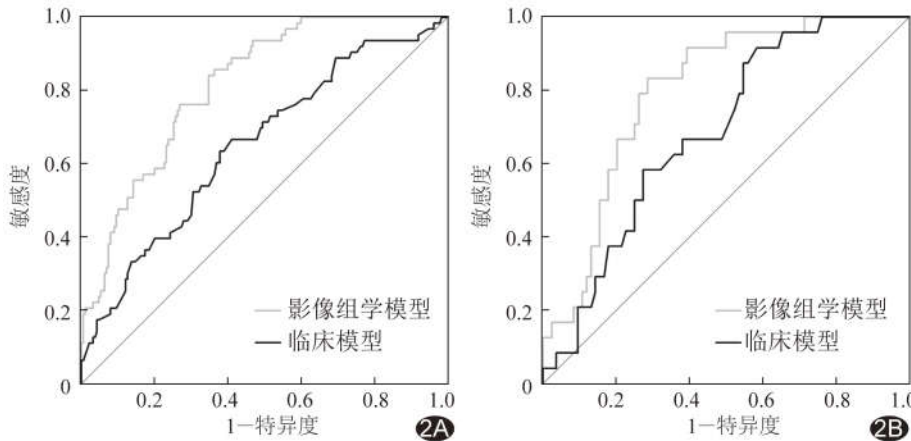


图 2 影像组学模型和临床模型预测老年 I A 期 NSCLC 患者 LNM 的 ROC 曲线 A. 训练组; B. 测试组

3 讨论

LNM 是 NSCLC 最常见的转移途径,故为制定诊疗计划、预测患者预后的重要影响因素。目前诊断 NSCLC 是否存在 LNM 的金标准仍是病理活组织检查。无创且能有效评估 NSCLC 患者是否存在 LNM 的检查方法为临床所亟需。

本研究结果显示,年龄、肿瘤直径、位置和毛刺征是影响老年临床 I A 期 NSCLC 患者 LNM 的影响因素。既往研究^[16-17]结果显示,NSCLC 大小与 LNM 相关,随肿瘤直径增大,LNM 占比亦增加;本研究结果与之相符,且发现存在毛刺征的 NSCLC 更易发生 LNM。毛刺征是肺癌病灶周围呈棘状或类似毛刺状突起,仅存在于肿瘤与肺实质交界处,是侵袭性和预后的预测因素;推测存在毛刺征的 NSCLC 恶性程度较高,发生 LNM 的可能性较大。

影像组学模型有助于预测肺癌患者是否存在 LNM^[11-13]。朱静等^[11]基于 100 例 NSCLC 的 CT 平扫及增强图像建立影像组学模型预测 LNM,其 AUC 值为 0.781。ZHONG 等^[18]采用平扫 CT 建立影像组学模型分析 492 例 T1~3 N0M0 肺腺癌隐匿性纵隔 LNM,AUC 值达 0.91。本研究针对术前增强 CT 显示纵隔及肺内 LNM 的 60 岁以上 NSCLC 患者,样本

量较大,未以术后病理类型、组织学分级资料进行术前预测;分别建立临床模型和影像组学模型以预测老年临床 I A 期 NSCLC 患者是否存在 LNM,后者在训练组和测试组中均表现出良好的诊断效能,其 AUC 均高于前者。

本组病例中术前临床 I A 期老年 NSCLC 患者中,24.10% (87/361) 术后病理显示存在 LNM,远高于既往研究^[16-17,19]报道的临床 I A 期患者 LNM 发生率(7.5%~16.8%),分析原因如下:①ZHANG 等^[19]仅观察了 I A 期 NSCLC 患者的纵隔淋巴

结,而本研究将肺内及纵隔淋巴结均列为观察对象;② KOIKE 等^[16]及 YE 等^[17]针对的患者术前均接受 PET/CT,术前诊断 I A 期 NSCLC 更为准确,术后病理显示其中 LNM 占比较低,而本研究患者术前仅接受增强 CT 检查,且年龄均>60 岁,LNM 比例较高。

综上所述,基于胸部增强 CT 的影像组学模型可用于预测临床 I A 期 NSCLC 老年患者 LNM。本研究的主要局限性:①样本量相对较小,且为单中心研究;②所获影像组学模型用于区分腺癌与鳞癌、LNM 组肺内 LNM(N1)与纵隔 LNM(N2)的效果欠佳;③缺乏与其他影像学检查如 MRI、PET/CT 的对比观察。

[参考文献]

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132.
 [2] National Lung Screening Trial Research Team, CHURCH T R, BLACK W C, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 368(21):1980-1991.
 [3] KRANTZ S B, LUTFI W, KUCHTA K, et al. Improved lymph node staging in early-stage lung cancer in the National Cancer

- Database[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(6):1805-1814.
- [4] WALKER C M, CHUNG J H, ABBOTT G F, et al. Mediastinal lymph node staging: From noninvasive to surgical[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 199(1):W54-W64.
- [5] SZLUBOWSKI A, ZIELINSKI M, SOJA J, et al. Accurate and safe mediastinal restaging by combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration performed by single ultrasound bronchoscope [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 46(2):262-266.
- [6] ROBERTS P F, FOLLETTE D M, von HAAG D, et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70 (4): 1154-1160.
- [7] KANZAKI R, HIGASHIYAMA M, FUJIWARA A, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: Risk factors, pattern, and histopathological study [J]. Lung Cancer, 2011, 71(3):333-337.
- [8] THAWANI R, MCLANE M, BEIG N, et al. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician[J]. Lung Cancer, 2018, 115:34-41.
- [9] VERDUZCO-AGUIRRE H C, LOPES G, SOTO-PEREZ-DE-CELS E. Implementation of diagnostic resources for cancer in developing countries: A focus on PET/CT [J]. Ecancermedicalscience, 2019, 13:ed87.
- [10] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446.
- [11] 朱静,徐维国,肖欢,等.影像组学联合预测模型在预测非小细胞肺癌淋巴结转移中的建立和应用价值[J].四川大学学报(医学版),2019,50(3):373-378.
- [12] 王超,刘侠,董迪,等.基于影像组学的非小细胞肺癌淋巴结转移预测[J].自动化学报,2019,45(6):1087-1093.
- [13] 沙雪,巩贯忠,仇清涛,等.基于CT影像组学鉴别非小细胞肺癌纵隔转移性淋巴结的模型研究[J].中华放射医学与防护杂志,2020,40(2):150-155.
- [14] GOLDSTRAW P, CHANKSY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (1):39-51.
- [15] 谢凯,孙鸿飞,林涛,等.影像组学中特征提取研究进展[J].中国医学影像技术,2017,33(12):1792-1796.
- [16] KOIKE T, KOIKE T, YAMATO Y, et al. Predictive risk factors for mediastinal lymph node metastasis in clinical stage I A non-small-cell lung cancer patients[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(8):1246-1251.
- [17] YE B, CHENG M, LI W, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in clinical stage I A lung adenocarcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(1):217-223.
- [18] ZHONG Y, YUAN M, ZHANG T, et al. Radiomics approach to prediction of occult mediastinal lymph node metastasis of lung adenocarcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 211 (1): 109-113.
- [19] ZHANG Y, SUN Y, XIANG J, et al. A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144(6):1360-1364.

中国学术期刊影响因子年报(2020 版) ——《中国医学影像技术》

“中国学术期刊影响因子年报(2020 版)”于 2020 年 12 月 29 日由中国科学文献计量评价研究中心发布。
《中国医学影像技术》杂志在期刊综合类的相关数据为:

- 1 影响力指数(CI 值):433.079;
- 2 总被引:4216;
- 3 影响因子:1.152;
- 4 他引影响因子:0.978;
- 5 5 年影响因子:0.859;
- 6 即年指标:0.122。